

REVISIÓN

Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrolisis

B. Martín Martínez

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa (Barcelona)

Resumen

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en lactantes y niños de corta edad, con una prevalencia de un 2-3%. Las recomendaciones para el tratamiento de la APLV se fundamentan en las guías de las sociedades médicas, como DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) de la World Allergy Organization, el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y el Comité de alergia alimentaria de la Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP), basadas en 3 puntos fundamentales: evitación estricta de la proteína vacuna, mantenimiento del estado nutricional óptimo y adquisición de la tolerancia lo antes posible.

Las fórmulas sustitutivas (cuando la lactancia materna no es posible) para nutrir a los niños afectados de APLV son las denominadas fórmulas hipoalérgicas: fórmulas a base de proteínas de leche de vaca extensivamente hidrolizadas (con/sin lactosa), fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado, fórmulas de soja (aislado o hidrolizado) y fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres.

Conocer la composición de cada una de estas fórmulas es importante para decidir qué tipo de alimentación está indicado en cada caso.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Alergia a las proteínas de la leche de vaca, fórmulas hipoalérgicas, grado de hidrolisis de las fórmulas hipoalérgicas

Introducción

«La necesidad es nutrir, la prevención es evitar y el objetivo adquirir la tolerancia»

La alergia alimentaria suscita una gran preocupación en los países desarrollados, ya que ha ido en aumento en los últimos años, igual que la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), que afecta a un 2-3% de los niños de corta edad. Se

Abstract

Title: Extensively hydrolyzed formulas. Role of the protein hydrolysis degree

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent food allergy in infants and young children with a prevalence of 2-3%. The recommendations for the treatment of the CMPA are based on the guidelines of medical societies such as Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) of the World Allergy Organization, Nutrition Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the Food Allergy Committee of the Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP), are based on 3 basic points: Strict avoidance of the milk protein, maintenance of optimal nutritional status and acquisition of tolerance as soon as possible.

Substitute formulas, when breastfeeding is not possible, to nourish children affected by CMPA are the so-called hypoallergenic formulas that are: formulas based on extensively hydrolyzed cow's milk proteins (with/without lactose), formulas based on hydrolyzed rice proteins, soy formulas (isolated or hydrolyzed) and elemental formulas based on free L-amino acids.

Knowing the composition of each of these formulas is important to decide what type of food is indicated in each case.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cow's milk protein allergy, hypoallergenic formulas, degree of hydrolysis hypoallergenic formulas

define como una respuesta inmune específica a un determinado alimento, que puede ser mediada por inmunoglobulina (Ig) E, no mediada por IgE o mixta¹⁻³.

La PLV es la primera proteína que ingiere el bebé que no puede ser alimentado al pecho, y es la principal causa de alergia alimentaria en los bebés y niños menores de 2-3 años, aunque puede persistir e incluso ser diagnosticada en edades más avanzadas.

Fechas de recepción: 13/09/18. Fecha de aceptación: 15/09/18.

Correspondencia: B. Martín Martínez. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Ctra. Torrebonica, s/n. 08227 Terrassa (Barcelona). Correo electrónico: bmartingastro@hotmail.com

La APLV mediada por IgE suele presentar una clínica en forma de urticaria, asma o *shock* anafiláctico, con una respuesta alérgica dentro de las primeras 2 horas tras la ingesta del alérgeno. La APLV no mediada por IgE suele presentar manifestaciones gastrointestinales, aunque a veces es muy inespecífica y puede confundirse o superponerse con otros diagnósticos frecuentes en los primeros 6 meses, como el reflujo gastroesofágico, el cólico del lactante u otros cuadros similares, por lo que puede confundirse con los trastornos gastrointestinales del lactante⁴⁻⁶.

Sin la experiencia del especialista gastroenterólogo o alergólogo infantil y un estudio diagnóstico adecuado que incluya procedimientos de provocación, hay un riesgo de establecer un diagnóstico equivocado, tanto por exceso como por defecto. Un correcto diagnóstico permite pautar una dieta adecuada que satisfaga las necesidades nutricionales del bebé y facilitar un desarrollo y un crecimiento óptimos. Para evitar problemas nutricionales en el bebé afectado de APLV, es necesario hacer una evaluación nutricional al inicio del tratamiento y durante el tiempo que sigue con este tipo de alimentación (tabla 1).

Las diferentes sociedades de nutrición y alergia han publicado en los últimos años consensos, tanto nacionales como internacionales, y guías basadas en la evidencia científica para el diagnóstico y el tratamiento de la APLV. La diferencia entre la APLV mediada o no por IgE a veces no está clara y, en ocasiones, algunos pacientes con APLV no mediada por IgE se vuelven positivos en los meses posteriores.

El tratamiento de la APLV está fundamentado en dos puntos básicos: evitación del alérgeno responsable y mantenimiento de un crecimiento y un estado nutricional óptimos. Recientemente, con la incorporación de los ingredientes funcionales (probióticos, péptidos bioactivos, etc.) a las fórmulas infantiles, ha aparecido un tercer concepto que se suma a los dos anteriores en la APLV: la adquisición de la tolerancia (tabla 2).

Una vez diagnosticado de APLV el bebé o niño de corta edad, debemos decidir cómo aplicamos estos 3 conceptos básicos en la optimización del tratamiento.

Siempre hay que tener presente que con la evitación del alérgeno no se trata la APLV, sino que se nutre al bebé con una fórmula sin el alérgeno responsable de la reacción alérgica. Sólo con la incorporación del tercer concepto de la adquisición de la tolerancia iniciamos una andadura hacia el tratamiento de la APLV.

Valoración nutricional del niño afectado de APLV

Tras el diagnóstico, y antes de iniciar una dieta sin el alérgeno responsable, se debe hacer una valoración para corregir posibles deficiencias nutricionales, energéticas o de nutrientes teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

TABLA 1

Diferencias básicas entre APLV mediada y no mediada por IgE

APLV mediada por IgE:

- Clínica: cutánea, respiratoria, anafilaxis, etc.
- RAST y/o Prick test PV (+) y PPO «positiva»
- Evitación del alérgeno (eHF como primera elección)
- Tolerancia del 70% alrededor de 2-3 años

APLV no mediada por IgE:

- Clínica: gastrointestinal (vómitos, diarrea, anorexia, etc.)
- RAST y/o Prick test PV (-) y PPO «positiva»
- Evitación del alérgeno (eHF como primera elección)
- Tolerancia del 80-95% alrededor de 1-2 años

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

TABLA 2

Conceptos básicos en el tratamiento de la APLV

Objetivos del tratamiento:

- Eliminar proteínas de la leche de vaca (evitación estricta)
- Mantener el estado de nutrición óptimo:
 - Fórmulas especiales
 - Sirven para nutrir; no sirven para tratar
- Acelerar la adquisición de la tolerancia

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

1. Valoración de la dieta. Si se trata de un bebé <6 meses que sólo toma una fórmula hipoalérgica, hay que saber el volumen que habitualmente ingiere, y a partir de los 6 meses, con el inicio de la alimentación complementaria, realizar una encuesta dietética que se valorará en los meses sucesivos.
2. Somatometría. Seguimiento del proceso con peso/talla/perímetro craneal y *z-score* del índice de masa corporal.
3. Exploración física, buscando especialmente los signos de déficit nutricional (palidez mucocutánea, faneras, etc.).
4. Exploraciones complementarias. Estudio analítico que incluya un hemograma y una bioquímica nutricional (albúmina, prealbúmina, proteínas totales, sideremia, ferritina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, etc.)^{7,8}.

Tipos de fórmulas. Opciones nutricionales en la APLV

Una vez diagnosticado el niño de APLV, debemos iniciar una alimentación sin el alérgeno responsable, que permita un mantenimiento del estado nutricional correcto y, si es posible, intentar acelerar la adquisición de la tolerancia.

Comercialmente disponemos de preparaciones o fórmulas dietéticas derivadas de PLV u otras fuentes consideradas hipoalérgicas⁹.

La primera opción es la eliminación de las PLV en la dieta de la madre que da el pecho al bebé con APLV. Para los casos en que la lactancia materna no es posible (por deseo expreso de la madre, presencia de contraindicaciones o edad del bebé), exis-

ten en el mercado las denominadas fórmulas de sustitución hipoalergénicas, que pueden ser:

- Fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas (eHF), también denominadas en el mercado anglosajón fórmulas hipoalergénicas (de caseína, proteínas séricas o mezcla de ambas).
- Fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado (RHF).
- Fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado) (FS).
- Fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres (FE-AAfree).

No deben utilizarse leches de otros mamíferos, como la cabra o la oveja, por la semejanza proteica con la leche de vaca.

Las proteínas inmunogénicas de la leche de vaca tienen dos tipos de determinantes antigénicos o epítomos: lineales y conformacionales. El calor desnaturaliza los epítomos conformacionales, mientras que para desnaturalizar los epítomos lineales se precisa una hidrólisis enzimática. Para reducir la alergenicidad se usa la combinación de calor, hidrólisis enzimática y ultrafiltración. Estos procedimientos reducen la alergenicidad, pero tienen algún efecto no deseable, como el cambio de las propiedades fisicoquímicas, la hiperosmolaridad, el mal sabor y cierto desequilibrio de nutrientes, aunque posteriormente se someten a ensayos clínicos para comprobar su hipoalergenicidad y rendimiento nutricional (tabla 3).

Fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas, o fórmulas hipoalergénicas

Las eHF están constituidas por oligopéptidos que han sido hidrolizados a partir de la PLV entera (el 100% <3.000 D) y una pequeña proporción de aminoácidos libres.

La fuente proteica puede ser de caseína hidrolizada, de proteínas séricas hidrolizadas o una mezcla de ambas. Existen algunas diferencias según los distintos países. A pesar de ser preparados enzimáticamente hidrolizados de alto grado, pueden contener cantidades mínimas de péptidos no completamente hidrolizados capaces de causar una reacción alérgica. Pueden producir reacciones adversas en lactantes muy sensibilizados. Es la primera opción en todas las recomendaciones de las distintas sociedades científicas relacionadas con la APLV. La mayoría de las eHF no contienen lactosa, aunque existen algunas con esta sustancia al no estar comprometida su absorción en la APLV.

Fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado

El arroz es uno de los alimentos básicos menos alérgicos (<1% de los niños con alergia alimentaria); por esta razón, se han desarrollado hace más de 10 años fórmulas de arroz con proteína hidrolizada mediante hidrólisis enzimática. El valor biológico de las proteínas del arroz es alto, ya que son ricas en aminoácidos esenciales, aunque tienen 3 aminoácidos limitantes, por lo que son suplementadas con lisina, treonina y triptófano, además de carnitina y taurina. Las RHF son seguras en niños con alergia a las PLV y a la soja. Son de mejor palatabili-

TABLA 3

Fórmulas hipoalergénicas y fabricante

<i>Fórmulas</i>	<i>Fabricante</i>
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de caseína	
Blemil plus FH	Ordesa
Damira 2000	Lactalis
Lactodamira (con lactosa)	Lactalis
Nutramigen LGG	Mead Johnson
Nutribén hidrolizado	Alter
Novalac hidrolizado	Novag-Ferrer
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de proteínas séricas	
Alfaré	Nestlé
Althera (con lactosa)	Nestlé
Almirón hidrolizado	Danone Nutricia
Almirón pepti (con lactosa)	Danone Nutricia
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de caseína y proteínas séricas	
Pedialac FEH	Hero
Fórmulas de arroz hidrolizado	
Blemil plus arroz hidrolizado	Ordesa
Damira arroz	Lactalis
Novalac arroz	Novag-Ferrer
Fórmulas de soja	
Blemil soja	Ordesa
Isomil	Abbott
Nutribén soja	Alter
Velactin	Lactalis
Fórmulas elementales (L-aminoácidos libres)	
Alfamino	Nestlé
Almirón	Danone Nutricia
Blemil elemental	Ordesa
Damira elemental	Lactalis
Neocate	Nutricia SHS
Puramino	Mead Johnson

dad que las eHF, por lo que son una alternativa válida para los niños que rechazan las eHF debido a su sabor amargo, y para familias vegetarianas o veganas. Diversos estudios han demostrado que permiten un crecimiento y desarrollo similares a los del resto de fórmulas hipoalergénicas en niños con APLV. No contienen lactosa¹⁰.

Fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado)

Las FS están disponibles desde mediados del siglo pasado y han demostrado que son adecuadas para un correcto crecimiento y desarrollo de los niños. Sólo deben usarse las FS enriquecidas con metionina, taurina y carnitina, que son los

TABLA 4

Recomendaciones nutricionales en la APLV

Referencia	Recomendaciones
DRACMA, 2010 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • eHF (primera elección), alternativa válida RHF • Si fracasa la FE-AAfree
ESPGHAN, 2012 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • La elección de la fórmula depende de: <ul style="list-style-type: none"> – Edad del paciente y otras alergias – Composición y potencial alergénico residual de la eHF – Coste y disponibilidad – Aceptación de la fórmula por el bebé – Datos clínicos de eficacia, tolerancia y crecimiento • eHF (<3.000 D) como primera elección, y si fracasa la FE-AAfree • RHF como alternativa válida en niños que rechazan la eHF y familias veganas • FS >6 meses (presencia de fitatos, isoflavonas, fitoestrógenos) • pHF no se deben recomendar en la APLV • No bebidas de soja, arroz, avena (mal llamadas «leches»)
SEICAP, 2015 ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • Requisitos de las fórmulas sustitutivas: <ul style="list-style-type: none"> – No reactividad cruzada con las PLV (cabra, oveja, etc.) – Buena palatabilidad – Bajo coste económico – Adecuada nutrición • Facilitar la adquisición de la tolerancia • No bebidas de soja, arroz, avena (mal llamadas «leches») • Opciones terapéuticas <ul style="list-style-type: none"> – eHF (caseína y/o proteínas séricas) – RHF (alternativa válida) – FS >6 meses (presencia de fitatos, isoflavonas, fitoestrógenos) – FE-AAfree en caso de anafilaxia o fracaso de eHF/RHF

DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; eHF: fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; FE-AAfree: fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres; FS: fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado); LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca; RHF: fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado; SEICAP: Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology.

aminoácidos limitantes en la soja, y que estén exentas de estaquinosas y rafinosas. Las FS del mercado español reúnen dichos requisitos.

La prevalencia de sensibilización a las proteínas de soja es variable según los distintos países, y se desaconseja su uso antes de los 6 meses por la presencia de fitoestrógenos e isoflavonas. No contienen lactosa. Las bebidas de soja líquidas, de venta habitual en los supermercados, no deben administrarse en niños de corta edad por el peligro de desarrollar malnutrición^{11,12}.

Fórmulas elementales

Las FE-AAfree tienen una composición proteica a base de L-aminoácidos libres, por lo que no existe riesgo de reacción adversa. Son una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil proteico basado en la leche materna. Están indicadas en los casos de fallo de las eHF, en niños muy sensi-

bles o en casos de alergia alimentaria múltiple. No contienen lactosa y algunas incluyen triglicéridos de cadena media en su composición¹³.

Recomendaciones actuales en la APLV

Las recomendaciones nutricionales actuales en la APLV se fundamentan en las guías de las sociedades médicas, como DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) de la World Allergy Organization, el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y el Comité de alergia alimentaria de la Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology, que vamos a intentar resumir basándonos en las publicaciones recientes, todas muy similares¹⁴⁻¹⁶.

La evitación estricta del alérgeno, que es la PLV, es la base nutricional en la APLV y la fórmula elegida dependerá de la edad del paciente, otras alergias detectadas, la composición y el potencial alergénico residual de la fórmula, su coste y disponibilidad, la aceptación por parte del bebé y los datos clínicos sobre eficacia, tolerancia y crecimiento con un ensayo clínico.

Los requisitos de la fórmula elegida serán básicamente la buena palatabilidad y el bajo coste económico, así como su adecuación nutricional; recientemente se ha añadido un nuevo concepto de funcionalidad, que es facilitar la adquisición de la tolerancia (tabla 4).

Las eHF con el 100% de los péptidos <3.000 D son la primera opción, y sólo en caso de fracaso y anafilaxia, o en niños multialérgicos o muy sensibilizados, se elegirá una FE-AAfree. Las RHF son una alternativa válida e igualmente eficaz a las eHF, de mejor sabor y generalmente bien aceptadas por el be-

bé, aunque no están disponibles en todos los países. También constituyen una excelente opción en las familias veganas o vegetarianas.

Las FS se recomiendan para niños >6 meses, por la presencia de fitoestrógenos e isoflavonas. Cada vez se emplean menos en la APLV, debido a que la mayoría de los bebés son diagnosticados en los primeros 6 meses de vida.

No se recomiendan las fórmulas parcialmente hidrolizadas cuyo grado de hidrolisis es >5.000 D. Tampoco se aconsejan las bebidas o batidos de soja, arroz, avena, almendra, etc. (mal denominadas «leches»), por el peligro de malnutrición en niños de corta edad¹⁷.

La fórmula ideal para la APLV debe presentar las siguientes características: evitar el alérgeno (en este caso la PLV), ausencia completa de PLV intacta, grado de hidrolisis 100% <3.000 D, adecuada nutricionalmente, sabor agradable y bajo coste económico.

Actualmente, en el mercado español hay múltiples fórmulas nutricionales para niños con APLV. En cualquier caso, cabe mencionar que el equilibrio entre la seguridad alergológica y la seguridad nutricional no dará la mejor fórmula. Entendemos que una fórmula presenta seguridad alergológica si tiene un alto grado de hidrolisis (será poco alergénica, pero con posibles limitaciones nutricionales), y que presenta seguridad nutricional si tiene un menor grado de hidrolisis (será «más alergénica», pero con una mejor respuesta nutricional).

Capacidad alergénica de las proteínas

La capacidad alergénica de las proteínas depende de varios factores. En primer lugar, de la configuración espacial de la proteína, que favorecerá la presencia o no de determinantes

TABLA 5

Métodos de reducción de alergenicidad

Tipos de hidrolisis en proteínas

Hidrolisis térmica:

- Húmeda
- Seca
- Microondas

Hidrolisis no térmica:

- Enzimática
- Fermentación (por bacterias lácticas)
- Alta presión
- Radiación

- Actualidad: combinación de hidrolisis térmica + enzimática
- Futuro: combinación de hidrolisis de alta presión + radiación (selectiva)

TABLA 6

Macronutrientes de las fórmulas extensivamente hidrolizadas (eHF)

eHF	Proteínas	Grasas	MCT	Hidratos de carbono
Alfaré	Séricas (100%)	Vegetal	40%	DXT
Althera	Séricas (100%)	Vegetal	12%	DXT/lactosa (52%)
Almirón hidrolizado	Séricas (100%)	Vegetal	50%	DXT
Almirón pepti	Séricas (100%)	Vegetal	5%	DXT/lactosa (38%)
Blemil plus FH	Caseína (100%)	Vegetal	15%	DXT
Damira 2000	Caseína (100%)	Vegetal	15%	DXT
Lactodamira	Caseína (100%)	Vegetal	5%	DXT/lactosa (43%)
Nutramigen LGG	Caseína (100%)	Vegetal	5%	P. glucosa
Nutribén hidrolizado	Caseína (100%)	Vegetal	5%	Jbe. glucosa
Novalac hidrolizado	Caseína (100%)	Vegetal	5%	DXT
Pedialac FEH	Caseína/séricas (20/80%)	Vegetal	5%	DXT

DXT: dextrinomaltoza; MCT: triglicéridos de cadena media. Datos personales del autor facilitados por los fabricantes.

TABLA 7

Grado de hidrolisis de las fórmulas extensivamente hidrolizadas (eHF)

eHF	AA libres (%)	<1.200 D (%)	1.200-1.500 D (%)	>1.500 D (%)	Peso molecular máximo
Alfaré	20	95	3	2	2.400-4.000 D (0,3%)
Althera	20	95	3	2	2.400-4.000 D (0,3%)
Almirón hidrolizado	–	–	85	–	>3.500 D (4%) <5.000 D (100%)
Almirón pepti	–	–	85	–	>3.500 D (4%)
Blemil plus FH	15	95,5	3,5	1	<2.000 D (100%)
Damira 2000	15	94	5	1	<2.000 D (100%)
Lactodamira	15	94	5	1	<2.000 D (100%)
Nutramigen LGG	50	95	4	1	<2.000 D (100%)
Nutribén hidrolizado	25	–	81	19	<2.500 D (100%)
Novalac hidrolizado	–	86% <500 D	10% 500-1.000 D	4% 1.000-2.000 D	<2.000 D (100%)
Pedialac FEH	3	64% <1.000 D	36% 1.000-3.000 D	–	<2.150 (100%)

Datos personales del autor facilitados por los fabricantes.

antigénicos o epítomos; en segundo lugar, de la secuencia de aminoácidos con epítomos secuenciales o conformacionales y, en tercer lugar, del peso molecular.

Hoy en día se considera que una fórmula es hipoalergénica cuando contiene el 100% de los péptidos <3.000 D. Por debajo de los 1.200 D no quedan epítomos, por lo que puede considerarse una fórmula elemental.

Actualmente se consigue reducir la alergenicidad mediante hidrolisis térmica (húmeda y/o seca) y no térmica (enzimática), o por una combinación de ambas. Está en fase de desarrollo una combinación de hidrolisis térmica de alta presión seguida de una hidrolisis enzimática selectiva en las zonas con presencia de epítomos alergénicos, que actualmente, por motivaciones comerciales, no es posible. También está en fase avanzada el uso de ultrasonidos de alta intensidad e irradiaciones gamma para conseguir reducir la alergenicidad más selectiva¹⁸ (tabla 5).

Grado de hidrolisis óptimo

El criterio actual sobre el grado de hidrolisis para las eHF, o hipoalergénicas, es que todos los péptidos de la fórmula estén por debajo de los 3.000 D, aunque la presencia de péptidos entre 3.000 y 5.000 D en pequeñas cantidades está presente en algunas fórmulas, cuya eficacia dependerá de la sensibilidad del niño afectado de APLV. Por ello, se aconseja en niños muy sensibles probar la tolerancia a la fórmula elegida con una prueba de provocación abierta, bajo supervisión del especialista, y evitar cambios de fórmula en el caso de eHF por los distintos grados de hidrolisis que hay entre ellas¹⁹.

No todas las eHF disponibles en el mercado español son iguales, ya que se diferencian en cuanto a la fuente proteica, que puede ser de caseína, de proteínas séricas o una mezcla de ambas, y también en el grado de hidrolisis (tabla 6).

Respecto al grado de hidrolisis, las variaciones son mucho más importantes y pueden tener una repercusión clínica en cuanto a eficacia. En general, la composición proteica de las eHF son una mezcla de aminoácidos libres y oligopéptidos de pequeño tamaño, con un alto porcentaje <1.200 D. Respecto al peso molecular máximo de la fórmula también hay grandes variaciones; la mayoría de las fórmulas tienen una composición con altos porcentajes de pequeños oligopéptidos <1.200 D y poca cantidad de péptidos entre 1.500 y 3.000 D (tabla 7).

Esto puede expresarse como fórmulas con una desviación exagerada hacia la izquierda (según tabla 7) que se comportan casi como las FE-AAfree, es decir, muy seguras alergológicamente pero con posibles deficiencias nutricionales.

Cabe resaltar que el peso molecular máximo de alguna de las fórmulas del mercado español sobrepasa los 3.000 D, que es el límite actual de las recomendaciones para fórmulas extensivamente hidrolizadas, también llamadas hipoalergénicas. Entre ellas hay una fórmula, de las más usadas en España y en todo el mundo, que contiene el 50% en forma de aminoácidos libres y el resto en forma de oligopéptidos. En su gran mayoría tienen un peso molecular <1.200 D, y el peso molecular máximo en el 100% está por debajo de los 2.000 D, lo que le confiere una gran seguridad alergológica, pero con posibles deficiencias nutricionales, pues se comporta casi como una fórmula elemental.

Las eHF deben ser nutricionalmente completas, con una distribución de pesos moleculares de los oligopéptidos más equi-

librados y un peso molecular máximo del 100% <3.000 D para un estímulo del factor de crecimiento insulínico similar al que se produce con una fórmula de proteínas intactas, y así garantizar unas condiciones metabólicas óptimas para un correcto crecimiento^{20,21}.

Además, todas las eHF deberían someterse a un estudio clínico que demuestre una tolerancia, una eficacia y un crecimiento adecuados, semejantes a los de los niños alimentados con lactancia materna o una fórmula infantil para niños sanos (tabla 7).

Los objetivos del tratamiento de la APLV consisten en la eliminación estricta de las PLV, en el mantenimiento de un estado óptimo de nutrición, y en acelerar la adquisición de la tolerancia.

Adquisición de la tolerancia en la APLV

Hol et al.²², en 2008, publicaron un estudio aleatorizado sobre la aceleración de la adquisición de la tolerancia en niños con APLV a través de la suplementación de una eHF con *Lactobacillus casei* CRL431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12, y concluyeron que dicha suplementación no aceleraba la adquisición de la tolerancia. Posteriormente Berni Canani et al.²³, en 2013, publicaron un estudio no aleatorizado sobre la adquisición de la tolerancia en niños con APLV mediante la suplementación de una eHF con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), y concluyeron que aceleraba, de manera estadísticamente significativa, la adquisición de la tolerancia mediante la eHF con LGG comparada con la misma eHF sin LGG, y también superiores porcentajes de adquisición de la tolerancia en comparación con una RHF, una FS o una FE-AAfree.

Los mecanismos de acción, según el estudio de Berni Canani et al., son complejos, pero parece ser que es a través de la fermentación intestinal con producción de ácido butírico que se incrementarían la interleucina (IL) 10 y el interferón gamma con efectos epigenéticos sobre la metilación ADN.

En este sentido, también hay indicios de aceleración de la adquisición de la tolerancia en el estudio de Matencio et al.²⁴, que detectan un aumento de la IL-10 (con efecto antiinflamatorio) y una disminución de la IL-8 (con efecto proinflamatorio).

Estos hallazgos sugieren un efecto novedoso en la APLV, ya que la metilación ADN desempeñaría un papel importante en el desarrollo de la adquisición de la tolerancia en niños con alergia alimentaria.

El pediatra, ante el reto de iniciar la nutrición de un niño con APLV, debe elegir una eHF conociendo su alergenidad residual, su valor nutricional, palatabilidad y coste, y tener en cuenta que el equilibrio entre la seguridad alergológica y la nutricional sea óptimo.

En los próximos años, respecto a los niños con APLV, se deberá responder a las preguntas de si la evitación de la PLV debe ser estricta y si el efecto inmunomodulador de probióticos, péptidos bioactivos u otros ingredientes funcionales puede acelerar la adquisición de la tolerancia.

Conclusiones

Tras la evitación estricta del alérgeno, en este caso la PLV, actualmente se da gran importancia al mantenimiento de un estado nutricional óptimo. Con la adición de los ingredientes funcionales, como los prebióticos, los probióticos y los péptidos bioactivos procedentes de la hidrólisis enzimática, todos ellos con efecto inmunomodulador, se abre un camino para conseguir la adquisición de la tolerancia lo antes posible. Conocer la composición de las diferentes fórmulas hipoalergénicas disponibles es importante para el tratamiento de los niños con APLV. ■

Bibliografía

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 62-75.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 594-602.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638-646.
4. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92(10): 902-908.
5. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13 (Supl 15): 23-28.
6. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1.172-1.177.
7. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multi-center intervention study. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(9): 1.432-1.439.
8. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17(3): 220-226.
9. Parekh H, Bahna SL. Infant formulas for food allergy treatment and prevention. *Pediatr Ann*. 2016; 45(4): e150-156.
10. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016; 15(1): 9-35.
11. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Medical position paper. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(4): 352-361.
12. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008; 121(5): 1.062-1.068.

13. Vanderhoof J, Moore N, De Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(5): 531-533.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010; 3(4): 57-161.
15. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2): 221-229.
16. Martorell-Aragóns A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(5): 507-526.
17. Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp.* 2017; 34(5): 1.205-1.214.
18. Golkar A, Milani JM, Vasiljevic T. Altering allergenicity of cow's milk by food processing for applications in infant formula. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 16: 1-14.
19. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 183-191.
20. Michaelsen KF, Larnkjaer A, Molgaard C. Early diet, insulin-like growth factor-1, growth and later obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 106: 113-118.
21. Mølgaard C, Larnkjær A, Arnberg K, Michaelsen KF. Milk and growth in children: effects of whey and casein. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011; 67: 67-78.
22. Hol J, Van Leer EH, Elink Schuurman BE, De Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al; Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli Study Group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6): 1.448-1.454.
23. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013; 163: 771-777.
24. Matencio E, Maldonado J, Olza J, Mesa MD, Romero F, et al. A hypoallergenic infant formula comprising extensively hydrolyzed protein for the nutritional treatment of infants with cow's milk allergy: safety, tolerance and efficacy. *J Hum Nutr Food Sci.* 2016; 4(3): 1.090.